МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001856 - 170912
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торнетис®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Торнетис®.

Международное непатентованное название: силденафил.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка содержит:

Дозировка 25 мг

Действующее вещество: силденафила цитрат 35,1 мг, что соответствует 25,0 мг силденафила.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 67,8 мг, кальция гидрофосфат безводный 26,1 мг, коповидон 7,5 мг, кроскармеллоза натрия 7,5 мг, магния стеарат 3,0 мг, индигокармин (Е132) алюминиевый лак (содержит около 13 % индигокармина (Е132) и алюминия гидроксида до 100 %) 1,5 мг, натрия сахаринат 1,5 мг.

Дозировка 50 мг

Действующее вещество: силденафила цитрат 70,2 мг, что соответствует 50,0 мг силденафила.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 135,6 мг, кальция гидрофосфат безводный 52,2 мг, коповидон 15,0 мг, кроскармеллоза натрия 15,0 мг, магния стеарат 6,0 мг, индигокармин (Е132) алюминиевый лак (содержит около 13 % индигокармина (Е132) и алюминия гидроксида до 100 %) 3,0 мг, натрия сахаринат 3,0 мг.

Дозировка 100 мг

Действующее вещество: силденафила цитрат 140,4 мг, что соответствует 100,0 мг силденафила.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 271,2 мг, кальция гидрофосфат безводный 104,4 мг, коповидон 30,0 мг, кроскармеллоза натрия 30,0 мг, магния стеарат 12,0 мг, индигокармин (Е132) алюминиевый лак (содержит около 13 % индигокармина (Е132) и алюминия гидроксида до 100 %) 6,0 мг, натрия сахаринат 6,0 мг.

Описание

Таблетки 25 мг

Голубые с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне, переходящей на боковые грани, поверхность таблетки скошена к риске. На другой стороне таблетки гравировка «25».

Таблетки 50 мг

Голубые с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне крестообразная риска, переходящая на боковые грани, поверхность каждой из 4-х частей таблетки скошена к рискам. На другой стороне таблетки гравировка «50».

Таблетки 100 мг

Голубые с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые таблетки, с крестообразной опоясывающей риской, на одной стороне поверхность каждой из 4-х частей таблетки скошена к рискам. На другой стороне таблетки гравировка «100».

Фармакотерапевтическая группа

Средство для лечения эректильной дисфункции – ингибитор фосфодиэстеразы(ФДЭ)-5.

Код АТХ: G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического АД в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического АД – 5,3 мм рт. ст. Более выраженное, но также преходящее действие на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты.

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что

нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

Фармакокинетика

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер. Силденафил быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются в течение 30-120 минут (в среднем через 60 минут) при приеме внутрь натощак. Биодоступность варьирует от 25 до 63%. Прием пищи увеличивает время абсорбции силденафила на 60 минут и снижает максимальную концентрацию препарата в плазме крови на 29%. Однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Связь с белками плазмы крови - 96%. Средний объём распределения силденафила - 105 л. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата. Силденафил не оказывал влияния на подвижность или морфологию сперматозоидов.

Метаболизируется в печени путем микросомального окисления изоферментами CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основной циркулирующий активный метаболит (N-десметилметаболит), образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Период полувыведения силденафила и N-десметилметаболита - 3-5 ч.

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80% пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% пероральной дозы).

У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), циррозом печени и у пожилых людей клиренс силденафила снижен.

Показания к применению

Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата;
- одновременный прием донаторов оксида азота (например, амилнитрит), органических нитратов или нитритов в любых формах;
- применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт.ст.));
- недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение фосфодиэстеразы сетчатки);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременный прием ритонавира;
- одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции;
- применение препарата у женщин;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью

С осторожностью следует применять у пациентов с артериальной гипертензией (артериальное давление > 170/100 мм рт. ст.); жизнеугрожающими аритмиями; обструктивными заболеваниями выводного отдела левого желудочка сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); потерей зрения на один глаз в результате неартериальной передней ишемической оптической невропатии; заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия); заболеваниями, сопровождающимися кровотечением; язвенной болезнью в стадии обострения; при одновременном приеме альфа-адреноблокаторов.

Применение при беременности и в период лактации

Силденафил не применяется у женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности.

Разовая доза для взрослых - 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Максимальная разовая доза - 100 мг 1 раз в сутки.

У пациентов *с тяжелой почечной недостаточностью* (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуется снизить дозу препарата Торнетис® до 25 мг.

Поскольку у пациентов *с печеночной недостаточностью* снижается выведение силденафила, рекомендуемая доза препарата Торнетис® – 25 мг.

Корректировки дозы препарата Торнетис® у *пожилых пациентов* не требуется.

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Торнетис® должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать

препарат Торнетис® следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Торнетис®.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – головокружение;

нечасто – сонливость, гипестезия;

редко – инсульт, обморок;

частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто – «приливы»;

нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия;

редко – повышение или снижение артериального давления, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий;

частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Со стороны органа зрения:

часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия;

нечасто – поражение конъюнктивы, нарушение слезотечения;

частота неизвестна – передняя ишемическая оптическая нейропатия, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Со стороны органа слуха:

нечасто – вертиго, шум в ушах;

редко – глухота.

Со стороны органов дыхания:

часто – заложенность носа;

редко – носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – диспепсия;

нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Аллергические реакции:

нечасто – кожная сыпь;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны половых органов:

частота неизвестна – приапизм, пролонгированная эрекция.

Прочие:

редко – боль в груди, усталость.

Передозировка

Симптомы: головная боль, «приливы» крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения.

В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще.

В случае передозировки необходимо принять стандартные симптоматические меры. Диализ не ускоряет выведение препарата, поскольку силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих

изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила.

При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила.

Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором CYP3A4 (при приеме эритромицина 2 раза/сут. по 500 мг в течение 5 дней), на фоне достижения постоянного уровня эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира, являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором CYP3A4 (при приеме саквинавира 3 раза/сут. в дозе 1200 мг), на фоне достижения постоянного уровня саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.

Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и мощным ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза/сут.), на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови, C_{max} силденафила увеличивалась на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме

крови приблизительно составляла 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл).

Грейпфрутовый сок, слабый ингибитор CYP3A4, может умеренно повышать плазменные концентрации силденафила.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг/сут. в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Никорандил представляет собой гибрид нитрата и активатора калиевых каналов. Из-за наличия нитратного компонента он может вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 - 1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 ($ИК_{50}$ >150 мкМ). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении

лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами CYP3A4.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет: систолического – на 8 мм рт. ст., диастолического – на 7 мм рт.ст.

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

Особые указания

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу эректильной дисфункции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Применение силденафила противопоказано у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению артериального давления, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Торнетис® врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Кроме того, врач должен проинфомировать

пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропруссида натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с внутренними кровотечениями или активной пептической язвой желудка отсутствуют, поэтому его следует применять с осторожностью.

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях с использованием всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, сообщалось о внезапном снижении или потере слуха у пациентов. Однако в большинстве случаев у этих пациентов имелись факторы риска развития данной патологии, и не было выявлено никакой корреляции между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным снижением или потерей слуха. Пациента следует предупредить о том, что в случае внезапного снижения или потери слуха необходимо прекратить терапию силденафилом, и немедленно проконсультироваться с врачом.

Безопасность и эффективность силденафила совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Данных об отрицательном влиянии Торнетис® в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Однако поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Формы выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

По 1 или 4 таблетки помещают в Aclar/Al блистер.

По 1 блистеру помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Владелец РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Произведено:

Сандоз Прайвит Лимитед, Объекты №8 А/2 и 8-В, Промышленная зона ТТС, Калве Блок, Виллидж Дигхе, Нави Мумбаи - 400 708, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»

123317, Москва, Пресненская наб., д.8, стр.1

Телефон: (495) 660-75-09

Факс: (495) 660-75-10

Руководитель группы
по регистрации новых продуктов Оболочкова А.Е.